

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-049677

(43)Date of publication of application : 23.02.1999

---

(51)Int.Cl.

A61K 31/375

A61K 9/16

---

(21)Application number : 09-227228

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 07.08.1997

(72)Inventor : KAWASHIMA YOSHIKI  
TAKEUCHI HIROFUMI  
HINO TOMOMI  
YAMAMOTO HIROMITSU  
KAMIYA KAZUNORI  
KODAMA SEIICHI  
TODOROKI HIROSHI

---

(54) ASCORBIC ACID BULK PARTICLE FOR DIRECT TABLETING BY SPHERICAL CRYSTALLIZATION TECHNIQUE, ITS PRODUCTION AND TABLET USING THE SAME

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain ascorbic acid particles remarkably improved in flowability and packability and suitable for a direct tableting method not using an additive by applying a spherical crystallization method to ascorbic acid powder.

SOLUTION: The particles are obtained by dissolving ascorbic acid powder in a good solvent (especially preferably water) and subsequently dropping the solution in a poor solvent at a lower temperature than that of the good solvent with stirring. The poor solvent is preferably a solvent having a solubility parameter ( $Mpa^{1/2}$ ) comprising a  $\delta d$  of 15-17, a  $\delta p$  of 3-6 and a  $\delta h$  of 6-12, especially ethyl acetate, isopropyl acetate, etc. In the method, it is preferable to drop the solution in a 27-100 fold-volume of the poor solvent.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-49677

(43) 公開日 平成11年(1999) 2月23日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

A 6 1 K 31/375  
9/16

識別記号

F I

A 6 1 K 31/375  
9/16

R

審査請求 有 請求項の数10 F D (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平9-227228

(22) 出願日 平成9年(1997) 8月7日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成9年3月5日  
日本薬学会第117年会組織委員会発行の「日本薬学会第  
117年会講演要旨集 4」に発表

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 川島 嘉明

岐阜県岐阜市下土居185

(72) 発明者 竹内 洋文

岐阜県岐阜市粟野西7-91

(72) 発明者 日野 知証

岐阜県関市春日町2-11

(72) 発明者 山本 浩充

岐阜県岐阜市八代3丁目19-13 辻永ビル  
202

(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 球形晶析法による直打用アスコルビン酸原末造粒物、その製造法およびそれを用いた錠剤

(57) 【要約】

【課題】 打錠用添加剤を含まないアスコルビン酸のみ  
からなる直打用アスコルビン酸造粒物を提供する。

【解決手段】 アスコルビン酸粉末を良溶媒に溶解し、  
これを良溶媒より低温の貧溶媒に、攪拌下、滴下して得  
ることのできるアスコルビン酸粉末の造粒物を提供する。  
る。

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 アスコルビン酸粉末を良溶媒に溶解し、これを良溶媒より低温の貧溶媒に、攪拌下、滴下して得ることのできるアスコルビン酸粉末の造粒物。

【請求項 2】 良溶媒が水、貧溶媒が溶解度パラメータ ( $\text{MPa}^{1/2}$ )、 $\delta d = 15 \sim 17$ 、 $\delta p = 3 \sim 6$ 、 $\delta h = 6 \sim 12$  の溶媒である請求項 1 記載の造粒物。

【請求項 3】 貧溶媒が酢酸エチル、酢酸イソプロピルおよびオクタノールからなる群から選ばれる溶媒である請求項 2 記載の造粒物。

【請求項 4】 容量比 27～100 倍の貧溶媒に滴下して得られる請求項 1 記載の造粒物。

【請求項 5】 アスコルビン酸粉末を良溶媒に溶解し、これを良溶媒より低温の貧溶媒に、攪拌下、滴下することを特徴とするアスコルビン酸粉末の造粒物の製造法。

【請求項 6】 良溶媒が水、貧溶媒が溶解度パラメータ ( $\text{MPa}^{1/2}$ )、 $\delta d = 15 \sim 17$ 、 $\delta p = 3 \sim 6$ 、 $\delta h = 6 \sim 12$  の溶媒である請求項 5 記載の製造法。

【請求項 7】 貧溶媒が酢酸エチル、酢酸イソプロピルおよびオクタノールからなる群から選ばれる溶媒である請求項 6 記載の製造法。

【請求項 8】 容量比 27～100 倍の貧溶媒に滴下する請求項 5 記載の製造法。

【請求項 9】 攪拌を 5 分以上行う請求項 5 記載の製造法。

【請求項 10】 請求項 1 記載のアスコルビン酸粉末の造粒物を直接圧縮成形して得られるアスコルビン酸錠剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、球形晶析法による直打用アスコルビン酸原末造粒物、その製造法およびそれをを用いた錠剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】近年、粉末薬剤の製錠においては、顆粒化工程を必要としない直接圧縮成形する直打法が広く採用されているが、アスコルビン酸錠剤の製造に使用される、いわゆるアスコルビン酸原末と称されるアスコルビン酸粉末は、付着、凝集性が強く、圧縮成形性が悪い。そのため、従来、アスコルビン酸の直打法による製錠においては、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、スターチなどのような打錠用賦形剤を添加したアスコルビン酸造粒物が使用されている。しかしながら、添加剤の使用は、薬剤との相互作用による品質低下や、錠剤の大型化に伴う患者の服薬遵守の低下を招き、望ましくない。

## 【0003】

【発明が解決すべき課題】本発明は、添加剤を加えずに、アスコルビン酸原末単独で直接打錠が可能な造粒物

2

を球形晶析法により調製することを目的とする。特開平 4-77422 号や、粉体工学会誌 Vol. 28, No. 9, 35-39 頁 (1991) は添加剤を加えずに、球形晶析法により、圧縮成形性を改善した塩酸クロルプレナリン造粒物が得られることを開示している。しかし、アスコルビン酸原末に同様な方法が適用できるか否かについては、何の示唆もない。

## 【0004】

【課題を解決する手段】本発明者らは、球形晶析法が、アスコルビン酸原末にも適用でき、添加剤を使用せずとも、圧縮成形性に優れたアスコルビン酸造粒物が得られることを見だし、本発明を完成するに至った。

【0005】すなわち、本発明は、アスコルビン酸粉末を良溶媒に溶解し、これを良溶媒より低温の貧溶媒に、攪拌下、滴下して得ることのできるアスコルビン酸粉末の造粒物を提供するものである。また、本発明は、アスコルビン酸粉末を良溶媒に溶解し、これを良溶媒より低温の貧溶媒に、攪拌下、滴下することを特徴とするアスコルビン酸粉末の造粒物の製造法および上記本発明のアスコルビン酸粉末の造粒物を直接圧縮成形して得られるアスコルビン酸錠剤も提供する。図 1 に示すごとく、本発明に従い、アスコルビン酸粉末の良溶媒溶液を、攪拌下に、より低温の貧溶媒に滴下すると、良溶媒の移行と温度の低下により、アスコルビン酸が晶析する。また、晶析と同時に、2つの溶媒の体積比が非混和領域では相分離した良溶媒が架橋剤となって造粒が進行し、乾燥により、アスコルビン酸造粒物が得られる。また、混和領域では良溶媒が一時的にエマルジョンを形成し、徐々に拡散以降して造粒が進行する。造粒物は、板状結晶 (一次粒子) からなる二次粒子であり、従来の結晶原末と比べて流動性や充填性、圧縮成形性が著しく改善される。

## 【0006】

【発明の実施の形態】本発明におけるアスコルビン酸粉末 (原末) は、特に限定するものではなく、通常、製錠原料とされるもののいずれでもよい。用いる良溶媒としては、水、ジメチルスルホキシド、メタノール、エチレングリコール等が挙げられるが、工業生産上からは、アスコルビン酸が最も多量に溶解する水が特に好ましい。貧溶媒としては、効率のよい晶析が行えることから、溶解度パラメータ ( $\text{MPa}^{1/2}$ )、 $\delta d = 15 \sim 17$ 、 $\delta p = 3 \sim 6$ 、 $\delta h = 6 \sim 12$  の溶媒が好ましい。溶解度パラメータは、液体間の混合性の尺度となる液体の特性値で、 $\delta d$  は、分散力を意味し、この値が大きいほど分散力が大きく、 $\delta p$  は、永久双極子間力を意味し、この値が大きいほど極性が大きい。また、 $\delta h$  は、水素結合力を意味し、この値が大きいほど水素結合力が大きい。かかる貧溶媒の例としては、酢酸エチル、酢酸イソプロピルおよびオクタノールからなる群から選ばれる溶媒が挙げられ、医薬としての使用が許容されている酢酸エチル

【0007】本発明の直打用アスコルビン酸原末造粒物は、アスコルビン酸粉末を良溶媒に溶解し、これを良溶媒より低温の貧溶媒に、攪拌下、滴下することにより製造できる。アスコルビン酸の溶解は通常、40～50℃で行い、30～40重量%程度の濃度の溶液とする。効率のよい晶析を行うため、貧溶媒は、アスコルビン酸溶液よりも低い温度、通常室温以下、好ましくは5～10℃に冷却する。また、アスコルビン酸溶液は、通常、容量比27～100倍程度の貧溶媒に滴下する。攪拌は、5分以上、通常、15～25分程度行う。攪拌（造粒）時間を長くすると、錠剤の引張強度は低下する傾向が見られる。攪拌時間が長い造粒物は、圧密化されるのに対し、攪拌時間の短い造粒物は、結合力の弱い二次粒子になる。そのため、圧縮過程において二次粒子が破碎され易く、表面エネルギーの高い一次粒子が生成、結合して錠剤硬度が増加するものと考えられる。攪拌して、晶析造粒させたのち、所望により、乾燥して目的とするアスコルビン酸粉末の造粒物を得る。本発明のアスコルビン酸粉末の造粒物は、常法に従って直接圧縮成形して錠剤とすることができ、得られたアスコルビン酸錠剤も本発

\*明範囲のものである。

【0008】

【実施例】以下、実施例を挙げて、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例1

##### 貧溶媒の選択

アスコルビン酸が最も多量に溶解することから、水を良溶媒とした。50℃の水にアスコルビン酸粉末を溶解して、アスコルビン酸粉末の40%水溶液を調製し、この溶液1mlを5℃の貧溶媒15mlに攪拌しながら滴下し、晶析の有無を観察した。その結果、オクタノールで多量の晶析が観察され、オクタノールが貧溶媒として使用できることが判明した。しかし、オクタノールは、沸点が高く、残留性やその特異臭により洗浄の必要性があるなど問題がある。そこで、溶解度パラメータを用いることによりオクタノールと似た溶解性を有する溶媒を選択した。表1に溶媒の溶解度パラメータを示す。

【0009】

【表1】

溶 媒	溶解度パラメータ (MPa <sup>1/2</sup> )		
	$\delta_d$	$\delta_p$	$\delta_h$
オクタノール	17.0	3.3	11.9
酢酸エチル	15.8	5.3	7.2
酢酸イソプロピル	15.8	4.5	6.9
メタノール	15.1	12.3	22.3
2-プロパノール	15.8	6.1	16.4
アセトン	15.5	10.4	7.0
エチレングリコール	17.0	11.0	26.0
プロピレングリコール	16.8	9.4	23.3
1-ブタノール	16.0	5.7	15.8

【0010】この結果、溶解度パラメータ (MPa<sup>1/2</sup>)、 $\delta_d=15\sim17$ 、 $\delta_p=3\sim6$ 、 $\delta_h=6\sim12$ の範囲の溶媒が水およびオクタノールとの親和性が大きく、特に、酢酸エチルおよび酢酸イソプロピルが、オクタノールと類似した溶媒としての性質を有しており、水との親和性もよいことが判明した。かくして、酢酸エチル、酢酸イソプロピルおよびオクタノールが貧溶媒として選択できることが判明した。図2に、アスコルビン酸水溶液を以上の3種の貧溶媒に滴下して調製した造粒物のX線回折図を示す。いずれの溶媒を用いても、原末と同じ結晶形を示しており、貧溶媒として、オクタノール、酢酸エチル、酢酸イソプロピルを用いることが可能であるが、医薬品添加物として認められている酢酸エチルが、特に好ましい。

#### 【0011】実施例2

良溶媒、貧溶媒の容量比の検討

実施例1で調製したと同様なアスコルビン酸水溶液を、酢酸エチル300mlに対して回転数800rpmにて攪拌下、滴下し、晶析造粒させた。一定時間後、吸引濾過し、1日減圧乾燥して造粒物を得た。造粒物生成量と、水の量の関係を図3のグラフに示す。図中、オープンシンボルは全回収量を、また、従来の添加剤入り造粒物では125～500 $\mu$ mのフラクションが80%以上なので、対応する粒径のフラクションの回収量をクローズドシンボルで示す。図3に示すごとく、水が6ml以上で酢酸エチルから相分離するので、非混和領域で造粒が起こった。攪拌時間を30分、1時間、3時間としたが、いずれにおいても、8mlのときに粒径125～500 $\mu$ mの造粒物の量が最も多く得られた。したがって、以下の実験では酢酸エチル300mlに対してアスコルビン酸水溶液の量を8ml滴下することにした。

50 【0012】実施例3

撈拌（造粒）時間の影響についての検討

図4に、撈拌時間と、造粒物の回収量の関係を示す。図中、横軸は、撈拌（造粒）時間、縦軸は回収量を示す。×は全回収量、丸は125～500μmのフラクシヨ、四角はそれより小さな、三角は大きなフラクシヨンの回収量を示す。図4から明らかなごとく、20分以上で全回収量、125～500μmの造粒物の量ともに一定となった。造粒物の粒径分布を表2に示す。

【0013】

【表2】

撈拌時間	D50 (μm)
5分	157
20分	179
60分	159

【0014】表2に示すごとく、平均粒子径D50は、撈拌時間が20分までは時間と共に増加することから、20分までは晶析と造粒が起こり、また、20分以上では撈拌時間の増加に伴い、D50が減少し、500μm \* 20

$$n/C = 1/a + n/a \quad (C = (V_0 - V_n)/V_0)$$

【式中、nはタツピングの回数、V<sub>0</sub>は開始時の粉末床容量、V<sub>n</sub>は、n回目のタツピング時の粉末床容量を意味する】よりパラメータa、bを算出して評価した。結果を表※

試料	安息角 (度)	K	a	b
原 末	56.1	0.021	0.508	0.066
A 5	42.6	0.032	0.118	0.074
A 20	42.1	0.045	0.181	0.161
A 60	43.3	0.059	0.249	0.133

【0017】安息角、aの値は小さいほど流動性がよいことを示し、K、bの値は大きいほど充填性がよいことを示す。表3から明らかなごとく、造粒物は原末と比べて安息角、aともに減少し、K、bともに増大し、流動性、充填性のいずれも顕著に改善され、粉体物性が優れていることがわかる。

【0018】実施例5

撈拌時間が2次粒子の強度に及ぼす影響

粒子硬度測定装置（岡田精工株式会社製グラノGM型）によって算出した破壊強度およびふるいを用いて振とうした時の摩損速度を評価した。結果を図7および図8に示す。図7は粒子硬度測定装置を用いた場合の結果で、横軸に粒子径を縦軸に顆粒強度をとっている。図7から明らかなごとく、撈拌時間が増加すると造粒物の強度が増加する。図8は顆粒をふるいで振とうした時の摩損度について、関口式：

【数3】

$$(1 - X)^{1/3} = 1 + A t$$

\*以上のフラクシヨンがほとんどなくなることから、粒子の圧密化が起こっているものと考えられる。以下、撈拌時間を5、20、60分として、粒子径が125～500μmのものをそれぞれA5、A20、A60とし、その物性を検討した。図5および図6に、原末およびA20の電子顕微鏡（SEM）写真を示す。原末は形状、大きさとも不規則な結晶であるが、造粒物は板状結晶からなる2次粒子であることがわかる。

【0015】実施例4

10 アスコルビン酸原末と造粒物の物性の検討

アスコルビン酸原末と造粒物の流動性、充填性について、安息角（度）、また、タツピング過程を久野の式：

【数1】

$$\rho_t - \rho_0 = (\rho_t - \rho_0) \exp(-K n)$$

【式中、ρ<sub>t</sub>、ρ<sub>n</sub>およびρ<sub>0</sub>は、各々、平衡時、n回目のタツピング時および開始時の見かけの密度、Kは、充填速度定数（充填のされ易さ）、nはタツピング回数を意味する】よりパラメータKを、また、川北の式：

【数2】

※3に示す。

【0016】

【表3】

【式中、tは、時間（分）、Xは、ふるい上の重量

（g）、Aは、摩損の速度定数を意味する】で解析した結果を示す。図8から明らかなごとく、撈拌時間が増加すると、摩損速度が小さくなる。これは、撈拌時間が増加すると、造粒物が圧密化され、強度が増加したものと考えられる。

【0019】実施例6

40 錠剤の調製

上記の実施例で調製した造粒物を打錠した。圧縮速度および圧縮圧を変化させて錠剤を調製し、その引張強度の変化を調べた。150mgの試料を直径8mmの杵を用い、オートグラフを用いて打錠した。結果を図9に示す。図中、クローズドシンボルはA20を、オープンシンボルは対照として用いた従来の造粒物（DC）を表す。この結果から明らかなごとく、A20はDCと比べ、引張強度が強い。特に、200MPaで打錠するとその差が顕著に現われる。表4に圧縮速度が1および10mm/min

50 の場合の圧縮エネルギーを示す。

【0020】

【表4】

試料	圧縮速度 (mm/min)	ストローク (mm)	エネルギー(kgf/mm <sup>2</sup> )		
			圧縮	抜圧	Δ
A20	1	3.37	368	101	267
	10	3.45	325	113	212
DC	1	2.72	417	111	306
	10	2.69	396	112	284

【0021】表4に示すごとく、DCは速度の影響をあまり受けないのに対し、造粒物は圧縮速度の影響を大きく受け、圧縮中に塑性変形しやすい。この加えられたエネルギーが粒子の圧密化に使われるため、造粒物では高い引張強度が得られたと考えられる。また、攪拌（造粒）時間が錠剤の引張強度に及ぼす影響について調べた。結果を図10に示す。図中、横軸は攪拌時間、縦軸はこれらの圧力で打錠した時の引張強度を表す。この結果、攪拌時間が長くなるにつれて錠剤強度が減少する傾向にあることが判明した。この現象を説明するため、サンプルA5、A20、A60について圧縮の過程をHec

kel式：

【数4】

$$\ln(1/\varepsilon) = KP + \ln(1/\varepsilon_0)$$

20

\* [式中、 $\varepsilon$  および  $\varepsilon_0$  は、各々、空隙率および初期の空隙率を、Kは、圧密化のされ易さを示す定数で、Pは、打錠圧を意味する] を用いて解析しサンプル間の圧縮性の違いについて検討を行った。図11に、A20のHec kelプロットを示すが（圧縮速度1mm/min）、どのサンプルにおいても3段階に分かれた。すなわち、第1ステージでは2次粒子の再配列と破碎が起こり、1次粒子となる。第2ステージでは、1次粒子の塑性変形が起こる。そして塑性変形に加えて1次粒子の破碎、再配列も生じる第3ステージという3つに分かれる。表5に各ステージでの圧力の範囲と第2、第3ステージの平均降伏圧を示す。

【0022】

【表5】

試料	第1ステージ	第2ステージ		第3ステージ	
	C.P(MPa)	C.P(MPa)	M.Y.P.(MPa)	C.P(MPa)	M.Y.P.(MPa)
A5	≤50	55~130	181	>140	145
A20	≤50	70~130	189	>148	149
A60	≤65	75~150	196	>165	161

C.P：圧縮圧

M.Y.P.：平均降伏圧

表5に示すごとく、A60では破碎の進行する圧力範囲がA5と比べて広がっている。これは上記のとおり、攪拌時間を長くすると顆粒が圧密化されるためであり、破碎に大きな力が必要となる。一方、攪拌時間が短いほど容易に2次粒子が破碎され、塑性変形しやすくなるため、破碎の進行する圧力範囲が狭くなる。また、第2、第3ステージの平均降伏圧はA5がA60に比べて小さく、圧縮成形性がよいことがわかる。以上より、攪拌時間の短い造粒物は2次粒子が破碎され易く、表面エネルギーの高い1次粒子が生成結合するため強い錠剤硬度を有すると考えられる。

【0023】

【発明の効果】以上記載したごとく、球形晶析法により得られた本発明のアスコルビン酸造粒物は、アスコルビン酸原末と比べて流動性、充填性が顕著に改善され、従

40

50

来の造粒物より圧縮成形性の優れた、添加剤を用いない直接打錠に適した造粒物が提供できる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 晶析造粒機構を示す模式図。

【図2】 3種の貧溶媒を用いて得られた各造粒物のX線回折図。

【図3】 親溶媒と貧溶媒の容量比の関係を示すグラフ。

【図4】 攪拌時間と、造粒物の回収量（全回収量）の関係を示すグラフ。

【図5】 アスコルビン酸原末の粒子構造を示す図面に代わる電子顕微鏡写真。

【図6】 アスコルビン酸造粒物A20の粒子構造を示す図面に代わる電子顕微鏡写真。

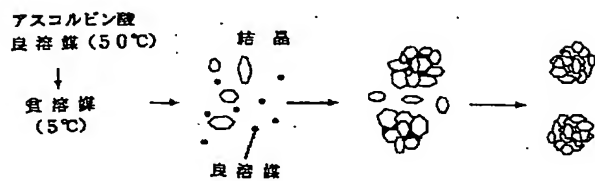
【図7】 造粒物の粒径と顆粒強度の関係を示すグラ

フ。

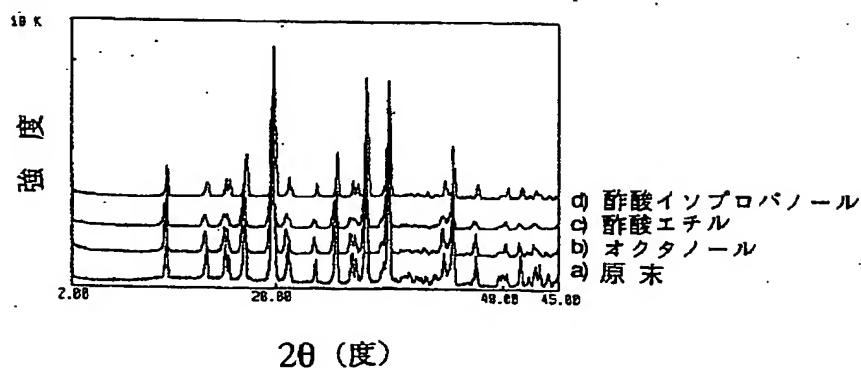
【図8】 攪拌時間と摩損度の関係を示すグラフ。

【図9】 圧縮圧と引張強度の関係を示すグラフ。

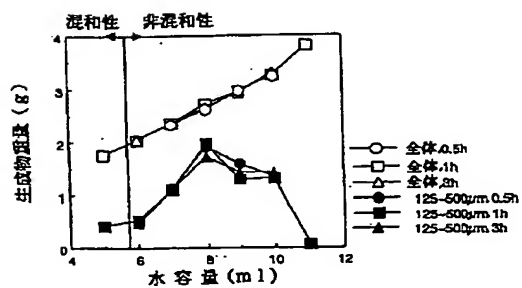
【図1】



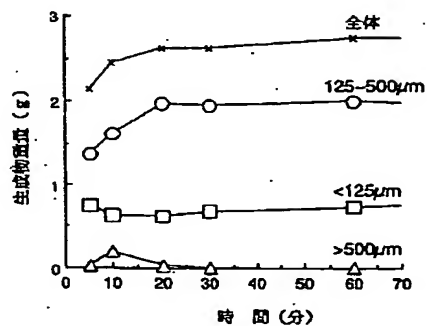
【図2】



【図3】



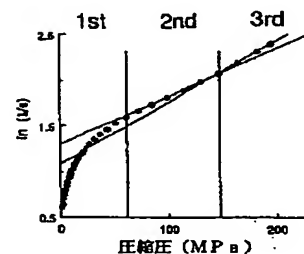
【図4】



【図10】 攪拌時間と引張強度の関係を示すグラフ。

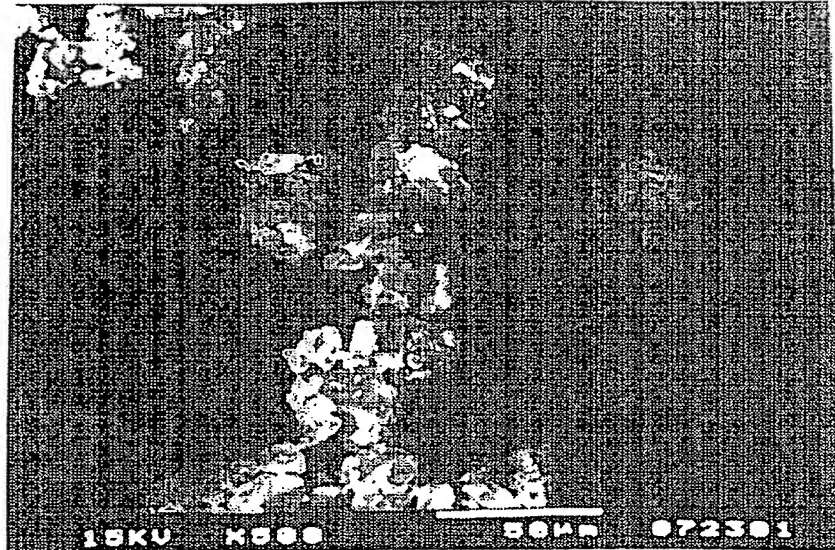
【図11】 アスコルビン酸造粒物A20のHeckelプロット。

【図11】



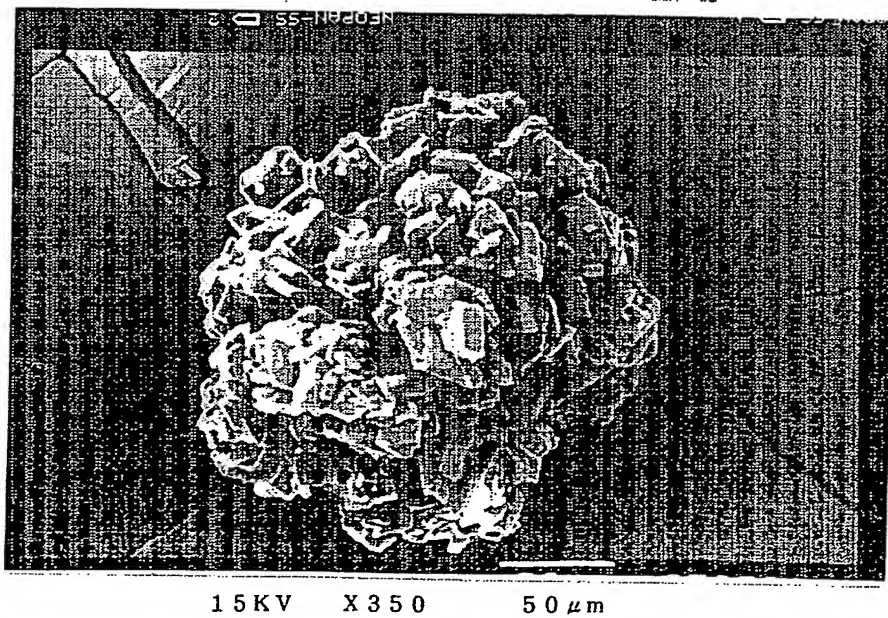
【図5】

図面代用写真



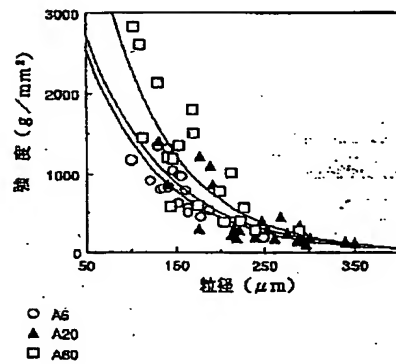
【図6】

図面代用写真

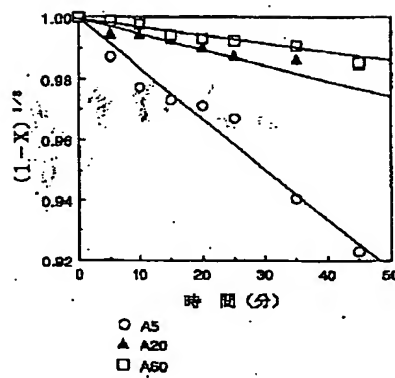




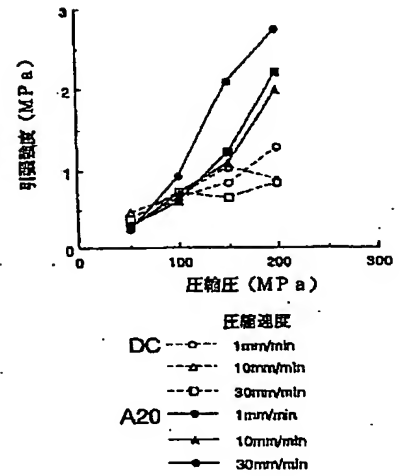
【図7】



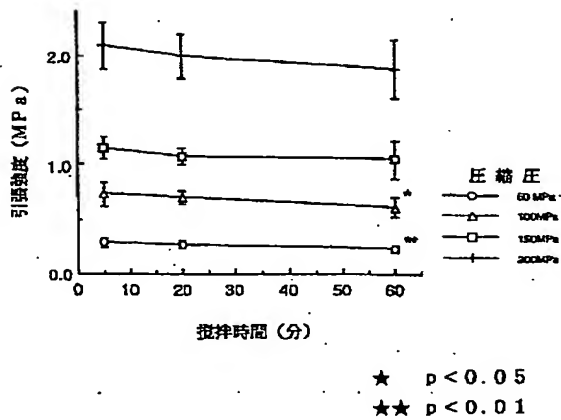
【図8】



【図9】



【図10】



フロントページの続き

(72) 発明者 神谷 和憲  
岐阜県岐阜市三田洞東3-17-1 ウッデ  
ィハウス202

(72) 発明者 兒玉 成一  
京都府長岡京市一文橋2丁目15-22  
(72) 発明者 等々力 博志  
兵庫県西宮市樋ノ口町1丁目1-26-303  
号